ÜBER
DEN NACHWEIS DES CHOLINS.

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT

HALLE-WITTENBERG

VORGELEGT VON

MAX KAUFFMANN

AUS **BRUGG** (SCHWEIZ).

HALLE a. S.
HOFBUCHDRUCKEREI VON C. A. KAEMMERER & CO.
1909.

Referent: Herr Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. **Volhard.**

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Einleitung	5— 9
A. Darstellung von reinem Cholin	9—15
1. Aus Äthylenbromid und Trimethylamin .	9—10
2. Aus Äthylenchlorhydrin und Trimethylamin	10—11
3. Abspaltung von Trimethylamin aus Cholin	11—12
4. Trennung des Cholins vom Trimethylamin	13—14
5. Aus Äthylenoxyd und Trimethylamin . .	14—15
B. Über Cholinplatinchlorid	15—26
1. Das oktaedrische Platindoppelsalz . . .	15—20
2. Das monokline Platindoppelsalz	20—23
3. Identifizierung von Cholin mittels der Platinsalze	23—24
4. Anwendung der Methode zum Nachweis von Cholin im Gehirn	24—26
C. Versuche zur Darstellung charakteristischer Derivate des Cholins	27—39
1. Salze mit organischen Säuren	27
2. Darstellung von Benzoylcholinchlorid . .	27—28
3. Einwirkung von Benzolsulfochlorid auf Cholin und Trimethylamin	28—33
4. Einwirkung von Phenylisocyanat auf Cholin	33—36
5. Einwirkung von Phenylisocyanat auf Amine	36
a) Trimethylamin	36—37
b) Dimethylamin	38—39
c) Monomethylamin	39

Seite

D. Zersetzung des Cholins und Nachweis von Trimethylamin durch den Geruch . . . . 40—48
1. Anwendung der Methode zur Untersuchung der Lumbalflüssigkeit auf Cholin . . . . 40—41
2. Über Geruchstäuschung bei Nachweis des Trimethylamins . . . . . 42—45
3. Erkennung von Substanzen durch den Geruch 45—48
Schluss: Zusammenfassung . . . . . 48—49

Das Cholin spielt in der physiologischen Chemie eine bedeutende Rolle als Spaltungsprodukt des Lecithins. Es entsteht hauptsächlich durch Fermentwirkung beim Verdauungsprozesse im tierischen Körper. Man glaubte, dasselbe auch als Zerfallsprodukt von Nervensubstanz aufgefunden zu haben, und zwar erhielten englische Forscher[1]) ein Platindoppelsalz aus 15 prozentiger warmgesättigter Weingeistlösung in Oktaedern; eine Abbildung davon findet sich in „4 Vorlesungen aus der allgemeinen Pathologie des Nervensystems", von Frederick Mott, S. 70. Dazu ist zu bemerken, dass den Autoren anscheinend unbekannt ist, dass Platindoppelsalze der Alkalien sich reichlich in 15 prozentigem Alkohol lösen. In den späteren Arbeiten der Autoren ist lediglich die Kristallform des Platinsalzes und die physiologische Wirkung (Erniedrigung des Blutdruckes) als Nachweis der Base angeführt. Eine einzige Elementaranalyse von Mott und Halliburton, deren Originalmitteilung mir nicht zugänglich war, ist nach Gumprecht[2]) falsch.

Donath[3]) meinte, in der Lumbalflüssigkeit von Epileptikern Cholin aufgefunden zu haben und glaubt, dass es die Konvulsionen erzeugende Substanz sei. Er hat das Cholin dadurch isoliert, dass er den Rückstand von Lumbalflüssigkeit mit absolutem Alkohol wiederholt extrahierte, und dann mit Platinchlorid das angebliche Cholin ausfällte. Er identifiziert das angebliche Cholinchloroplatinat durch folgende Eigenschaften:

---

1) Mott und Halliburton, Maly's Jahresberichte 1897 und The Chemistry of Nerve-Degeneration. The Lancet 1901, April 13.

2) Kongress für innere Medizin 1900.

3) Zeitschr. für physiol. Chem. 39 S. 526.

1. Es ist in kaltem Wasser leicht löslich im Gegensatz zum schwer löslichen Kalium- und Ammoniumplatinchlorid;
2. es hat sehr charakteristische Kristallformen: „sägeförmig gezähnte Kristallgestalten in Form von Lanzenspitzen, Blatt- Kreuz- oder Rosettenform — letztere drei- oder vierblätterig — mitunter auch strahlen- oder garbenförmig geordnete Nadeln, scharf abgeschnittene Prismen, oder auch sechsseitige rhombische Tafeln".

Rosenheim[1]) beschreibt drei Methoden zur Cholinbestimmung in physiologischen Flüssigkeiten:

1. Die Alloxanprobe,
2. Die Wismutprobe,
3. Die Perjodidprobe.

Die empfindlichste Methode ist die dritte, weil man bei dieser Methode das Cholin aus solchen Flüssigkeiten bestimmen kann, in welchen der Cholingehalt 1 : 20000 ausmacht. Rosenheim gebraucht folgende Lösung von Jod in Jodkalium: 2 g Jod,
6 g Jodkalium,
100 ccm Wasser.

Nachdem man Cholinplatinchlorid erhalten und auf einem Objektträger seine Lösung verdunstet hat, fügt man ein paar Tropfen dieser Lösung bei, und in der Zeit von ein bis zwei Minuten ist das ganze Gesichtsfeld mit Kristallen bedeckt, welche grosse Ähnlichkeit mit den Teichmann'schen Häminkristallen haben. Bei dieser Reaktion bleiben die Chloroplatinate des Ammoniums und Kaliums unverändert.

Staněk[2]) bestimmte Cholin quantitativ, indem er zu der wässrigen Lösung des Hydrochlorids Jod und Jodkalium

1) New tests for Cholin in physiological fluids. Journal of physiology 1905 Vol. 33 No. 3.

2) a) Über die quantitative Bestimmung von Cholin und Betain in pflanzlichen Stoffen u. s. w. H.-S. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906 Bd. 48 S. 334.

b) Über die quantitative Trennung von Cholin und Betain. H.-S. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1906 S. 83.

hinzufügte, dann den Niederschlag nach Kjeldahl zersetzte und aus dem überdestillierenden Ammoniak die Cholinmenge berechnete. Trimethylamin kann man nach dieser Methode nicht bestimmen.

Schmidt[1]) hat Cholin durch Cadmiumchlorid abgeschieden.

Da das Cholingoldchlorid in Wasser schwer löslich ist, so kann man grössere Mengen aus Flüssigkeiten durch Goldchlorid abscheiden, jedoch erhält man kein reines Produkt.

Die Oktaederform des Platinsalzes ist nur von drei Autoren aufgefunden worden.

Hundeshagen[2]) erhielt verschiedene Kristallformen; aus verdünntem Alkohol wasserfreie gelbliche Oktaeder, aus warmgesättigten wässrigen Lösungen prächtige, orangefarbene Prismen und aus kaltgesättigten Lösungen beim Eindampfen rotbraune, rhombische Tafeln. Der Autor beobachtete folgendes: In einem erstarrenden Tropfen einer warmgesättigten Lösung des Platinsalzes kristallisierten erst Nadeln aus; während die Kristalle weiter anschossen, verwandelten sich die Nadeln am Ausgangspunkt der Kristallisation in rhombische Tafeln; der Autor spricht direkt von einer Umwandlungswelle.

Jahns[3]) sah aus verdünntem Alkohol ebenfalls gelbe Oktaeder auskristallisieren, die ein Molekül Kristallwasser enthielten.

E. Schultze und Maxwell[4]) erhielten aus einer alkoholischen Lösung ein Platindoppelsalz des Cholins, „welches den Platingehalt des Cholinplatinchlorids besass, aber in Oktaedern kristallisierte", und zwar waren es nach der von Schall ausgeführten Kristall-Untersuchung „reguläre Oktaeder".

---

1) Über Cholincadmiumchlorid. H.-S. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907 Bd. 53 S. 215.

2) Journal f. prakt. Chem. [2] 28 S. 246.

3) Berichte 23 S. 513.

4) Berichte 22 2 S. 1827.

Das bei Zerlegung dieses Platindoppelsalzes erhaltene Hydrochlorid gab Reaktionen, welche von denen des Cholins nur in einigen unwesentlichen Punkten abwichen. Das daraus dargestellte Golddoppelsalz stimmte im Gold- wie im Chlorgehalt mit dem Chloraurat des Cholins überein. „Es scheint demnach, dass das Cholinplatinchlorid unter gewissen Umständen in regulären Oktaedern zu kristallisieren vermag."

Gulewitsch,[1]) ein guter Kenner des Cholins, hat Oktaeder des Platindoppelsalzes niemals angetroffen, dagegen sechsseitige Tafeln oder schiefe Prismen, auch rhombische Blättchen und Tafeln, ferner Nadeln. Der Autor fand Nadeln beim langsamen Verdunsten solcher Lösungen, die noch Beimengungen enthielten. Die Kristallform ist nach demselben Autor monoklin. Die Auslöschungsschiefe bildet einen Winkel von etwa 16° mit der langen Kante. Nach seinen kristallographischen Untersuchungen sind die Kristalle von Cholinplatinchlorid polymorph. Die aus heissem Wasser zuerst ausscheidenden Nadeln gehören dem rhombischen (?) System an und gehen in die zweite, monokline und besser untersuchte Modifikation über, in welcher auch grosse, prismatische und tafelförmige Kristalle gebildet werden.

Nach Reusch[2]) sollen auch Kristalle vorkommen, die dem triklinen System angehören.

Aus den vorstehenden Angaben ersieht man, dass der Nachweis des Cholins bei physiologisch-chemischen Untersuchungen ein durchaus unsicherer ist. Die Arbeiten laufen darauf hinaus, ein leicht lösliches Platinsalz abzuscheiden und dieses (event. mittels der Jodreaktion) durch die Kristallform zu identifizieren. Dabei wird meist auch die Oktaedergestalt als charakteristisch für Cholinplatinchlorid angesehen, obgleich die Existenz eines solchen oktaedrischen Salzes noch nicht genügend festgestellt ist und von einigen Autoren geradezu bestritten wird.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 15 S. 149; Ber. 22, 1829.

2) Medizinische Untersuchungen, Herausgeber E. Huppe, Berlin 1867 S. 222.

Ich habe es daher unternommen, die Eigenschaften des Cholinplatinchlorids einer erneuten Prüfung zu unterziehen und nach neuen Hülfsmitteln zum Nachweis des Cholins zu suchen.

A. Darstellung des Cholins.

Die erste Aufgabe bestand darin, ein von Trimethylamin freies Cholin darzustellen. Fast alle käuflichen Cholinpräparate enthalten Trimethylamin, dessen Geruch besonders beim Übergiessen der Präparate mit kalter, starkverdünnter reiner Natronlauge bemerkbar wird. Da Trimethylamin-Platinchlorid in Oktaedern kristallisiert,[1]) so ist eine Verwechselung mit Cholinplatinchlorid nicht ausgeschlossen.

1. Aus Aethylenbromid und Trimethylamin.

Über Calciumoxyd getrocknetes Trimethylamin wurde nach der Methode von Martin Krüger und Peter Bergell[2]) in 500 g auf 110—120° erhitztes Äthylenbromid eingeleitet, das in vier Erlenmeyer-Kolben verteilt war. Das Reaktionsprodukt zeigte nach dem Abfiltrieren und Waschen mit Äther den bekannten S. P. 230—231°. Die Ausbeute war 86 g. 4 g dieses Trimethylaminbromäthyliumbromids erhitzte ich 4 Stunden lang im geschlossenen Rohr mit 10 ccm Wasser auf 160°. Der Inhalt des Rohres wurde zur Trockne verdampft. Als indessen mehrere Proben des Produktes mit Natronlauge versetzt wurden, erhielt ich deutlichen Trimethylamingeruch. Ich glaubte somit, ein reines Produkt nicht vor mir zu haben und sah davon ab, das Cholinbromid in das Chlorid zu verwandeln. Krüger und Bergell haben zur weiteren Reinigung das erhaltene salzsaure Cholin mit Platinchlorid versetzt. Es fiel zunächst ein geringer, schwer löslicher Niederschlag aus, bei dem es nicht ausgeschlossen ist, dass er Trimethylaminplatinchlorid war. Tatsächlich

1) Luedecke, Jahresber. der Chemie v. Fittica 1880 S. 512.
2) Berichte 36 S. 2901.

fand ich, dass das so erhaltene Cholinsalz stark mit Trimethylamin vermengt war. Deshalb ist das Verfahren zur Darstellung von reinem Cholin nicht empfehlenswert. Das Trimethylaminbromäthyliumbromid zerfiel beim Aufbewahren in Äthylenbromid und Trimethylamin.

2. Aus Äthylenchlorhydrin und Trimethylamin.

Es wurde nun versucht, das Trimethylamin vor der Fällung mit Platinchlorid vom Cholin zu trennen.

Ich stellte das Cholin nach der bekannten Methode von Wurtz[1]) dar durch Erhitzen von Äthylenchlorhydrin mit Trimethylaminlösung im Rohr bei 100°, und zwar nahm ich, um zu vermeiden, dass ein Rest von nicht angegriffenem Trimethylamin übrig blieb, einen Überschuss von Äthylenchlorhydrin. 12 g dieses Körpers wurden mit 5 g einer 33 prozentigen alkoholischen Lösung von Trimethylamin 24 Stunden lang bei 100° erhitzt. Nach dieser Zeit war beim Erkalten eine Kristallisation nicht eingetreten. Nach Zusatz von 2 g Äthylenchlorhydrin und weiterem 12 stündigen Erhitzen war noch ein starker Geruch nach Trimethylamin bemerkbar, aber der nach Äthylenchlorhydrin vorherrschend. Ich versetzte die Masse mit vier Teilen Wasser, verdampfte den Alkohol durch Kochen zum grössten Teil, und fügte Barytwasser bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzu. Es trat ein intensiver Geruch von Trimethylamin ein; hierauf wurde noch so lange gekocht, bis dieser verschwunden war. Das Produkt blieb bis zum nächsten Tage stehen; es war wieder deutlicher Trimethylamingeruch vorhanden. Nachdem das überschüssige Barythydrat mit Kohlendioxyd ausgefällt und das Filtrat schwach mit Salzsäure ausgesäuert und eingeengt war, wurde mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht, dabei entwickelte sich ein deutlicher Trimethylamingeruch. Eine Probe kochte ich $^1/_4$ Stunde lang mit Barytwasser. Bei Zufügen von Natronlauge trat sofort starker Trimethylamingeruch auf. Eine Probe versetzte ich mit Platinchlorid, die

1) Annalen Supl. 6 S. 201.

entstandenen Kristalle wurden abfiltriert, mit Alkohol ausgewaschen, dann wieder mit Natronlauge übergossen. Dabei entwickelte sich schon in der Kälte Trimethylamin. Nachdem man die Hauptmenge zur Trockne eingedampft hatte, konnte man, nach Versetzen des verbleibenden Rückstandes mit 200 ccm Barytwasser, schon in der Kälte einen Trimethylamingeruch wahrnehmen, der nach einstündigem Kochen verschwand. Dann wurde das Barythydrat mit Kohlendioxyd ausgefällt, das Filtrat mit Salzsäure versetzt und eingedampft. Obgleich ich diese Operationen des öfteren und mit verschiedenen Abänderungen wiederholte, gab der schliesslich erhaltene Abdampfungsrückstand mit verdünnter Natronlauge deutlichen Trimethylamingeruch.

3. Abspaltung von Trimethylamin aus Cholin.

Es ergibt sich also, dass sowohl eine konzentrierte wie eine verdünnte Lösung von Cholin weder durch Kochen mit Natronlauge noch mit Barytwasser ganz von Trimethylamin befreit werden kann, weil ein Teil der Cholinbase sich von neuem in Trimethylamin und vielleicht in Glycol spaltet.

Wurtz[1]) hat gefunden, dass Cholinchlorid sich bei 180° nicht merklich zersetzt.

Mauthner[2]) fand, dass sich eine 1,4 prozentige Cholinlösung bei der Destillation kaum merklich zersetzte.

Nothnagel[3]) hat konstatiert, dass bei der Destillation von 4 prozentiger wässriger Cholinlösung anfangs keine bemerkbare Zersetzung eintrat, dass aber bei zunehmender Konzentration der Lösung im Destillate Trimethylamin, eine Base, — vielleicht Neurin — und eine aldehydähnliche Substanz auftraten.

Gulewitsch[4]) kochte eine aus Cholinchlorid bereitete 0,2 prozentige Lösung von Cholin, dessen Reinheit durch die

1) Compt. rend. B. 66, 772.
2) Liebigs Ann. B. 166 S. 205.
3) Archiv der Pharm. 232 S. 277.
4) Loc. cit.

Analyse nachgewiesen worden war, mit überschüssigem Barythydrat 6 Stunden lang am Rückflusskühler, welcher mit einer mit verdünnter Salzsäure beschickten Flasche verbunden war. Zeitweise wurde mittels eines Aspirators ein Luftstrom durch den Apparat gesogen. Nach Entfernung des Baryts durch Kohlendioxyd säuerte er mit Salzsäure an und dampfte zur Trockne ein. Das aus dem Rückstande gewonnene Platinsalz wurde teils direkt analysiert — er fand 32,10% Platin — den Rest löste er in heissem Wasser und filtrierte ihn von einer dunkelbraunen, amorphen Substanz ab. Nach dem Verdampfen der vorgelegten Salzsäure erhielt man nur 0,007 g Rückstand, welche einen Niederschlag von Platinchlorid in alkoholischer Lösung gaben. Gulewitsch folgert daraus, dass sich verdünnte Lösungen von Cholin beim Kochen mit Barytwasser nicht oder wenigstens so geringfügig zersetzen, dass dieses von keiner praktischen Bedeutung sein kann. Tatsächlich hat er von 1 g Cholinchlorid nur 0,007 g flüchtige Zersetzungsprodukte, vermutlich infolge der Bildung von Trimethylamin, erhalten. Derselbe Autor fand, dass eine hinreichend konzentrierte wässrige Lösung von Cholinchlorid mit Kalilauge versetzt bei Zimmertemperatur nach und nach Trimethylamin entweichen liess, welches sich auch bei Einwirkung von feuchtem Silberoxyd auf Cholinsalz bildete. Ich beobachtete, dass das Cholin in verdünnter wässriger Lösung durch Barytwasser nicht nur in der Wärme, sondern auch in der Kälte zersetzt wird.

Wiederholt habe ich gefunden, dass nach kurzem Kochen einer Cholinlösung mit Bartywasser der Trimethylamingeruch verschwunden war, dass er aber nach dem Erkalten der Flüssigkeit wieder eintrat. Cholinchlorid (von der Firma Kahlbaum), das intensiv nach Trimethylamin roch, wurde in Wasser gelöst. Die Lösung schien nach einigen Tagen viel stärker nach Trimethylamin zu riechen, es ist also möglich, dass das Cholin sogar als Chlorid in wässriger Lösung bei Zimmertemperatur gespalten wird.

4. Trennung des Cholins vom Trimethylamin.

Wenn auch die Verunreinigung durch Trimethylamin gering ist, so könnte vielleicht doch durch eine solche Beimengung die von einigen Autoren beobachtete oktaedrische Kristallform des Platinsalzes erklärt werden. Es kam deshalb darauf an, das Cholin vom Trimethylamin zu befreien und den Nachweis zu führen, dass ein von Trimethylamin befreites Cholin überhaupt existenzfähig ist.

Nach dem im Vorigen beschriebenen Verhalten des Cholins musste die Scheidung in der Kälte bewirkt werden. Ich versetzte eine wässrige Lösung von 5 g Cholinchlorid (Kahlbaum) mit Barytwasser und saugte einen Kohlensäurefreien Luftstrom hindurch. Nach drei Tagen war der Trimethylamingeruch tatsächlich verschwunden. Ein Teil der Lösung wurde mit kalter Natronlauge versetzt, ohne dass Geruch nach Trimethylamin auftrat. Um mich zu überzeugen, dass trotz des fehlenden Trimethylamingeruches das Cholin noch unzersetzt vorhanden sei, habe ich einen Teil der Lösung mit festem Ätznatron erhitzt. Dabei trat sogleich Trimethylamingeruch auf.

Ein anderer Teil wurde mit Goldchlorid in das Goldsalz überführt; mikroskopisch zeigte es die charakteristischen Nadeln, die beim Erhitzen mit festem Ätznatron auf 200° deutlichen Trimethylamingeruch entwickelten.

Es wurden weiterhin 3 g Cholinchlorid in 150 ccm Wasser gelöst, mit überschüssigem Silberoxyd versetzt, und durch die Lösung mehrere Tage lang ein Luftstrom durchgesaugt. Nach drei Tagen bestand noch immer intensiver Trimethylamingeruch. Das Wasser wurde ständig erneuert, und erst nach acht Tagen war der Trimethylamingeruch verschwunden. Als 10 ccm der von dem Silberoxyd abfiltrierten Lösung für sich erhitzt wurden, entstand kein Trimethylamingeruch; erst am nächsten Tage roch die Flüssigkeit wieder deutlich nach Trimethylamin. Es scheint also, dass schon durch Kochen mit Wasser eine sehr geringe Zersetzung des

Cholins hervorgerufen wird, wodurch Spuren von Trimethylamin gebildet werden.

10 ccm obiger Lösung wurden mit Barytwasser erhitzt, es konnte aber erst am folgenden Tage die Bildung von Trimethylamin wahrgenommen werden.

Weiterhin wurden 10 ccm der Lösung mit 10 ccm $^1/_{10}$ Normal-Barytlösung versetzt und stehen gelassen. Am nächsten Tage war ein Trimethylamingeruch nicht wahrzunehmen. Da bei allen diesen Versuchen von der Geruchstäuschung abgesehen werden kann, weil die später zu besprechenden Geruchsproben mit peinlichster Gewissenhaftigkeit vorgenommen wurden (es wurde in freier Luft und mit möglichst frischer Nase geprüft), so geht aus den Resultaten hervor, dass schon Erhitzen der Base für sich in wässriger Lösung zu einer geringen Zersetzung führt, die aber erst am nächsten Tag deutlich wird, während der Zusatz von Barytwasser in der Kälte anscheinend die Zersetzung nicht beschleunigt.

Ich löste nun weiterhin 5 g Cholinchlorid in wenig Wasser, versetzte mit überschüssigem Silberoxyd, filtrierte die Lösung, wusch den Niederschlag aus und füllte das Filtrat auf 500 ccm auf. Nach neuntägigem Durchsaugen Kohlensäure-freier Luft war die Lösung geruchlos. Es wurde dann genau mit Salzsäure neutralisiert. Nach 6 Tagen zeigte eine Probe dieser Lösung mit Natronlauge versetzt keinen Geruch. Es scheint daher, dass die verdünnte Cholinchloridlösung sich in der Kälte nicht zersetzt.

Nach diesem Verfahren kann man tatsächlich eine von Trimethylamin vollkommen befreite Cholinlösung erhalten. Wird diese aber in der Wärme konzentriert, so tritt Zersetzung auf.

5. Darstellung von reinem Cholin aus Äthylenoxyd und Trimethylamin.

Zur Darstellung von Cholin benutzt man nach den vorstehenden Ergebnissen am besten das folgende Verfahren:

Man bringt gleiche Molekulargewichte Äthylenoxyd und Trimethylamin in wässriger Lösung unter Kühlung zusammen, lässt die Lösung 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen[1]) und befreit sie in der früher erwähnten Weise durch Durchsaugen von Kohlensäure-freier Luft vom überschüssigen Trimethylamin.

Dabei erhält man eine Ausbeute von 76% der Theorie (ermittelt durch Titration mit $^1/_{10}$ Normal-Schwefelsäure). Die wässrige Lösung diente zur Darstellung des Platinsalzes.

Um festzustellen, ob die Ausbeute von Cholin eine andere sei, wenn ein Molekulargewicht Äthylenoxyd mit zwei Molekulargewichten Trimethylamin zusammengebracht werden, liess ich entsprechende Mengen unter Kühlung stehen und verarbeitete sie in der früher erwähnten Weise weiter, nur musste das Durchsaugen von Luft 7 Wochen lang fortgesetzt werden. Die Ausbeute betrug nur 40% der Theorie, war also wesentlich schlechter, als bei dem früheren Gewichtsverhältnis.

B. Über Cholinplatinchlorid.

1. Das oktaedrische Platindoppelsalz.

Einen Teil der obigen von Trimethylamin-befreiten Lösung versetzte ich mit wässriger Platinchloridlösung; es entstand keine Fällung. Nach Hinzufügen des etwa gleichen Volumens absoluten Alkohols entstand eine Trübung, und auf Zusatz von Äther und Alkohol schied ein flockiger, gelber, amorpher Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert, mit heissem Alkohol erhitzt, dann fügte man soviel Wasser hinzu, bis eben Lösung eintrat. Beim raschen Abkühlen entstand ein mikrokristallinischer Niederschlag, der deutlich aus Oktaedern und anderen regulären Kristallen bestand. Beim langsamen Erkalten erschienen etwas grössere, reguläre Kristalle, meistens Würfel, Kombinationen von Würfel und

1) Wurtz, Lieb. Ann. Supl. 6, 201.

Oktaeder und deren Wachstumsformen. Diese Kristalle bewahrten ihre Form beim Stehen unter der verdünnten alkoholischen Lösung. Zwischen gekreutzten Nikols blieben sie beim Drehen gleichmässig dunkel, waren also nicht doppelbrechend, sondern isotrop. Diese Kristalle wurden am folgenden Tage von der Mutterlauge befreit, mit abs. Alkohol und Äther gewaschen, in wenig Wasser gelöst und durch Eindampfen der Lösung zur Kristallisation gebracht. Es erschienen beim weiteren freiwilligen Verdunsten der konzentrierten Lösung taflige Prismen mit schief abgeschnittener Endfläche und typisch monoklinem Habitus. Die prismatischen Kristalle hatten schiefe Auslöschungswinkel von etwas über 15^0. Als die Lösung fast ganz eingetrocknet war, erschienen zuletzt auch kleine, reguläre Kristalle (Oktaeder). Die monoklinen Kristalle, die leicht in Wasser löslich waren, wurden gesammelt, mit abs. Alkohol zerrieben, aufgekocht und durch Zusatz von wenig Wasser in Siedehitze zur Lösung gebracht. Beim Abkühlen kristallisierten winzige, kleine, reguläre Kristalle aus, die kreuzförmig aneinandergereiht waren in der Richtung der drei kristallographischen Axen. Zwischen gekreuzten Nikols waren sie völlig isotrop.

Eine Probe des oktaedrischen Salzes wurde mit Alkohol übergossen und bis zum nächsten Tage an der Luft stehen gelassen. Fast alle Kristalle waren jetzt anisotrop (monoklin?) geworden; nur noch wenige Oktaeder waren vorhanden. Durch das Stehenlassen war der Alkohol verdunstet, die hygroskopischen Kristalle hatten Wasser angezogen und dann die monokline Form angenommen.

Alle diese Erscheinungen stehen mit dem Gehalt des Cholins an Trimethylamin in keinem Zusammenhang, denn sie treten in gleicher Weise mit einem trimethylaminhaltigen Cholin auf.

Eine Probe des nach der obigen Methode dargestellten Trimethylamin-freien Cholins wurde in abs. Alkohol gelöst. Auf Zusatz von wässriger Platinchloridlösung entstand erst

eine weisse Trübung, die auf Zusatz von Alkohol deutlicher wurde. Beim Kochen trat Lösung ein und beim Abkühlen entstanden ausschliesslich sehr schön ausgebildete Oktaeder. Ein damit beschicktes Uhrglas blieb an der Luft stehen. Schon nach ca. 2 Stunden waren die Oktaeder fast vollständig verschwunden, dagegen schossen allmählich monokline Nadeln an. Nur noch einzelne Oktaeder waren sichtbar, sonst bestand die ganze Masse aus Nadeln. Es geht daraus hervor, dass das Cholin als Platinsalz je nach den verschiedenen Bedingungen in zwei verschiedenen Formen kristallisiert. Wie schon früher angeführt, ist beim einfachen Stehenlassen an der Luft der Alkohol verdunstet, wobei er Wasser anzieht. In der konzentrierten wässrigen Lösung entstehen sodann die monoklinen Kristalle.

Nach diesen Vorversuchen wurde eine grössere Menge Cholinplatinchlorid dargestellt. Der Rest des auf obigem Wege erhaltenen salzsauren Cholins wurde mit einem Überschuss von Platinchlorid versetzt und die Lösung im Vacuum bis zur Kristallisation eingeengt. Es schieden sich lange, monokline Nadeln aus, die mit Alkohol und Äther ausgewaschen wurden. Es kam nun darauf an, das Verhältnis des Alkohols zum Wasser zu bestimmen, um die ganze Menge des monoklinen Salzes in das oktaedrische umzuwandeln.

Als bestes Verhältnis von Wasser zu Alkohol ergaben sich zu vorerwähntem Zweck aus einer Reihe von Versuchen: 4 Teile Wasser auf 5 Teile abs. Alkohol.

Ich löste 8,5 g Cholinplatinchlorid in 40 ccm heissem Wasser, setzte 50 ccm abs. Alkohol hinzu. Es entstand ein Niederschlag, der sich bei Siedehitze vollkommen löste. Auf Zusatz von 4 ccm Alkohol trat in der Siedehitze eine leichte Trübung auf. Beim Abkühlen bestand der ausgeschiedene Niederschlag ausschliesslich aus kleinen Oktaedern; monokline Nadeln waren nicht vorhanden.

Das Salz wurde abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Um festzustellen, ob dieses Salz Wasser enthält, wie Jahns[1]) beschreibt, oder ob das Salz wasserfrei kristallisiert, wie Hundeshagen[2]) berichtet, wurden grössere Portionen in sechs gewogenen Wägegläschen längere Zeit völlig trockener Luft ausgesetzt, und zwar 4 Portionen im Vacuum über Schwefelsäure, 2 über Chlorcalcium aufbewahrt. Ich bringe hier die Daten für die verschiedenen Portionen:

	Subst.	Subst.	Subst.	Subst.	Subst.	Subst.
	über Schwefelsäure				über Chlorcalcium	
	0,9295	0,9485	1,1405	1,0780	0,5742	0,7502
1. Tag	—	—	—	1,0760	0,5714	0,7482
2. „	0,9270	0,9470	1,1403	1,0772	0,5724	0,7487
3. „	—	0,9470	—	—	—	—
4. „	—	0,9481	—	1,0771	0,5719	0,7480
5. „	—	—	—	—	—	—
6. „	—	—	—	—	—	—
28. „	0,9245	—	—	—	—	—
32. „	—	0,9434	—	—	—	—
33. „	—	—	1,1359	—	—	—
35. „	—	—	—	—	0,5686	0,7441
37. „	—	—	—	—	—	—
38. „	—	—	—	1,0728	—	—
Verlust:	0,0050	0,0051	0,0046	0,0052	0,0056	0,0061

Wie man sieht, ist nach etwa einem Monate immer ein Verlust von ca. 5 mg eingetreten, dies würde $^1/_2\,\%$ Wasser betragen. (Für ein halbes Molekül H_2O berechnet sich der Wasserverlust zu $1{,}44\,\%$, für ein ganzes Molekül zu $2{,}88\,\%$.) Die gefundenen Mengen Wasser sind daher weit kleiner, als für $^1/_2$ Molekül in Betracht kämen.

Das so längere Zeit getrocknete Salz wurde der Analyse unterworfen:

1) Berichte 23 S. 513.
2) Journal f. prakt. Chem. 28 S. 246.

1. 0,1870 g gaben 0,1360 CO_2 und 0,0836 H_2O
2. 0,1804 „ „ 0,1300 „ „ 0,7900 „
3. 0,3013 „ „ 13,0 ccm N bei 20° und 759 mm Druck
4. 0,3349 „ „ 14,0 „ „ „ 24° „ 761 „ „
5. 0,3191 „ „ 0,4412 AgCl
6. 0,4892 „ „ 0,6798 „
7. 0,3264 „ „ 0,1030 Pt
8. 0,4225 „ „ 0,1339 „
9. 0,3103 „ „ 0,0971 „
10. 0,1711 „ „ 0,0543 „
11. 0,2449 „ „ 0,0781 „

Gefunden:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
C	19,83	19,70	—	—	—	—	—	—	—	—	—
H	4,91	4,86	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N	—	—	4,94	4,69	—	—	—	—	—	—	—
Cl	—	—	—	—	34,37	34,20	—	—	—	—	—
Pt	—	—	—	—	—	—	31,56	31,69	31,29	31,74	31,88

Berechnet für: $C_{10}H_{28}O_2N_2Cl_6Pt$:

C = 19,48 %
H = 4,55 %
N = 4,55 %
Cl = 34,58 %
Pt = 31,66 %.

Wie man sieht, stimmen die Analysen im Ganzen für das wasserfreie Cholinplatinchlorid.

Nun wurde weiterhin eine geringe Menge des Salzes im trocknen Zustande bei konstanter Temperatur von 105° erhitzt. Nach $2^1/_2$ Stunden hatten 0,1956 g des Körpers um 0,0013 g, nach weiteren 2 Stunden noch um 0,0039 g an Gewicht abgenommen. Anscheinend findet schon bei der Temperatur von 105° Zersetzung statt. Das vollständig trockne oktaedrische Salz war nicht mehr hygroskopisch.

Es wurden mehrere Proben auf einem trocknen Objektträger stehen gelassen, sie blieben unverändert. Als man sie indessen in Wasser löste und die Flüssigkeit etwas eindampfte, erschienen wieder typische, monokline Kristalle, die im polarisierten Licht aufleuchteten. Als eine solche Probe in möglichst wenig Wasser gelöst und Alkohol bis zur Trübung hinzugesetzt worden war, erschien ein mikro-kristallinisches Salz, das aus Oktaedern bestand, an der Luft zerfliesslich war, beim Erwärmen löslich, beim Abkühlen abermals in Oktaedern auskristallisierte. Liess man dieselben an der Luft stehen, so verwandelten sich dieselben schon nach einigen Stunden vollständig in monokline Nadelnzurück. Das oktaedrische Platinsalz des Cholins ist demnach an sich nicht zerfliesslich. Wenn es aber mit Alkohol durchfeuchtet ist, so genügen die kleinen Mengen Wasser aus der Luft, um das Salz zu lösen.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes ergab:

1. Pyknometer leer	9,0035
„ mit H_2O	18,9713
Volumen des Pyknometers	9,9678
Pyknometer mit Toluol	17,6353
Spez. Gewicht des Toluols	0,8806
Pyk. mit oktaedrischem Salz	10,2409
Substanz	1,2374
mit Toluol aufgefüllt	18,2694

$$s = \frac{1{,}2374 \cdot 0{,}8806}{17{,}6353 + 1{,}2374 - 18{,}2694} = 1{,}8061$$

2. Das monokline Platindoppelsalz.

Monoklines Salz, das einige Tage im Vakuum über Schwefelsäure aufbewahrt wurde, wurde 2 Stunden auf 95° erhitzt; dabei färbte es sich dunkler und 1,1020 g ergaben einen Gewichtsverlust von 0,0020 g. Ich wiederholte den Versuch bei 105° und fand, dass 0,9174 g des Körpers in

2 Stunden 0,0044 g an Gewicht verloren, dass aber nach weiteren 3 Stunden das Gewicht constant geblieben war. Die Gewichtsabnahme ist daher beim monoklinen Salz die gleiche wie beim oktaedrischen. Die Kristallform beider Salze wurde durch das Erhitzen bis auf 180° nicht beeinflusst; das oktaedrische Salz bestand auch nachdem ausschliesslich aus Oktaedern, ebenso blieb das monokline Salz unverändert. Auch auf anderem Wege versuchte man einen Wassergehalt des Salzes zu ermitteln. Die beiden Modifikationen des Platindoppelsalzes wurden in einem trocknen Fraktionskolben mit trockenem Toluol erhitzt. Das überdestillierende Toluol erwies sich als wasserfrei.

Beim Vergleich der Schmelzpunkte ergab sich folgendes:

Das oktaedrische Salz schmolz bei 222° unter Aufschäumen. Ein Teil des oktaedrischen Salzes wurde in monoklines Salz zurückverwandelt, der Schmelzpunkt sank auf 218°.

Da die Schmelzpunkte des Cholinplatinchlorids als zwischen 209 und 242° liegend gefunden werden, also nicht konstant sind, so lässt sich allerdings aus den beiden Zahlen nicht viel schliessen. Anscheinend hängt die Verschiedenheit der Schmelzpunkte sehr von der Schnelligkeit des Erhitzens ab. Um weiterhin die Identität der Zusammensetzung des monoklinen und des oktaedrischen Salzes darzutun, wurde monoklines Platinsalz unter dem Heizmikroskop nach Zusatz von etwas Wasser zum Schmelzen gebracht. Nach Zusatz von etwas Alkohol entstand erst eine hellgelbe, amorphe Trübung. Beim Erwärmen trat Lösung ein, und beim Erkalten schossen nun an den Rändern isotrope Oktaeder an. Besonders schön ausgebildet waren die Oktaeder in Anordnung der Axenkreuze. Man sah ganze Reihen hintereinander gelagert. Der Alkohol wurde durch gelindes Erwärmen abgedampft uud die Masse zur Trocknis gebracht. Es wurde wieder Wasser zugebracht und die Lösung etwas erwärmt. Beim Erkalten schossen schöne monokline Nadeln an. Oktaeder waren nicht mehr zu sehen. Einige der Nadeln hatten etwas rhombischen Habitus. Zwischen gekreuzten Nikols erwiesen

sich alle Kristalle als doppelbrechend. Auffallend erschien die etwas dunklere Färbung des monoklinen Salzes im Vergleich zum oktaedrischen. Diese Umwandlung der einen Modifikation in die andere lässt sich öfters wiederholen, doch treten dabei allmählich dunkle, schmierige, amorphe Massen auf, wahrscheinlich Zersetzungsprodukte.

Das mehrere Tage über Schwefelsäure getrocknete Salz, war nach mehrtägigem Stehen an der Luft nicht mehr hygroskopisch. Das monokline Salz ist auch ohne Befeuchtung mit Alkohol nach dem Auskristallisieren aus Wasser zuweilen zerfliesslich; wenn man es aber bei Zimmertemperatur im Vacuumexsiccator oder im Trockenschrank bei 95—105° trocknet, so verliert es seine hygroskopische Beschaffenheit und ist sogar als Pulver völlig luftbeständig.

Die Bestimmung des spezifischen Gewichtes ergab folgende Werte:

Pyknometer leer	9,0032
„ mit monoklinem Salz	9,7013
Substanz	0,6981
mit Toluol aufgefüllt	18,0078

$$S = \frac{0{,}6981 \cdot 0{,}8806}{17{,}6353 + 0{,}6981 - 18{,}0078} = 1{,}8880$$

Wie man sieht, ist das oktaedrische Salz spezifisch leichter, als das monokline.

Die Analysen des monoklinen Salzes ergaben folgende Werte:

I. 0,2256 g gaben 0,0709 g Pt
II. 0,2010 „ „ 0,0634 „ „

Berechnet für:	Gefunden;	
$C_{10}H_{28}O_2N_2Cl_6Pt$	I.	II.
Pt = 31,66	31,43	31,54

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Platinsalz des Cholinchlorids in zwei Modifikationen existiert:

1. oktaedrisch (regulär),
2. monoklin.

Rhombische Formen wurden nicht deutlich wahrgenommen, indessen habe ich auch nicht nach solchen gesucht.

Diese Verschiedenheiten beruhen nicht auf einem Gehalt an Kristallwasser, wie man nach den Angaben von Jahns[1]) hätte glauben können. Beide Salze sind nach meinen Versuchen frei von Kristallwasser und bewahren die verschiedenen Kristallformen auch nach dem Trocknen.

3. Identifizierung des Cholins mit Hilfe seiner Platindoppelsalze.

Liegt eine Lösung vor, in welcher man Cholin vermutet, so wird diese zuerst nach bekannter Methode von Alkalien, Eiweiss und Dextrinstoffen getrennt. Im Filtrate werden hierauf die organischen Basen durch ein geeignetes Fällungsmittel, wie $HgCl_2$, $AuCl_3$, $PtCl_4$ usw. gefällt. Aus diesem Niederschlag werden nach bekannter Methode die Basen als Chloride gewonnen. Um nun Cholin nachzuweisen, geht man folgenderweise vor: Man bringt eine Probe der salzsauren Lösung auf ein Uhrglas oder einen Objektträger. Unter dem Heizmikroskop setzt man wässrige Platinchloridlösung hinzu und verdampft etwas. Beim Erkalten müssen sich, wenn es sich um eine wässrige Lösung von Cholin handelt, monokline, anisotrope Kristalle bilden. Man dampft nun weiter bis zur Trockne ein, bringt eine geringe Menge Wasser zu den Kristallen und erwärmt. Nachdem alles in Lösung gegangen ist, bringt man dieselbe Menge abs. Alkohol hinzu und erwärmt wieder. Beim Erkalten müssen sich Oktaeder zeigen, welche zwischen gekreuzten Nikols dunkel sind, beim Abdunsten aber mit einem Tropfen Wasser wieder anisotrop und doppelbrechend werden.

Erfolgt diese Umwandlung nicht, so ist Cholin auszuschliessen. Störend dabei kann die Anwesenheit grösserer Mengen Kalium und Ammonium sein, weil diese ja auch oktaedrisch kristallisieren. Durch die angegebene Probe

1) Berichte 23 S. 513.

jedoch ist ein Kriställchen Cholinplatinchlorid auf das genaueste von einem Kristall des Trimethylammonium-, Tetramethylammonium-, Ammonium-, Kalium- und auch des Neurin-Platinchlorids zu unterscheiden.

Man wird Kaliumplatinchlorid und Neurin-Platinchlorid schon aus der wässrigen Lösung grösstenteils herauskristallisieren sehen. Cholinplatinchlorid bleibt in den Mutterlaugen. Behält man nun eine bestimmte Stelle des Objektträgers im Auge, oder sucht man unter dem Mikroskop einzelne der Kristalle heraus und legt sie zur Umwandlung in oktaedrisches Salz auf einen anderen Objektträger, so wird man zum Ziele kommen.

Grössere Mengen von Natriumplatinchlorid müssen zuvor mit abs. Alkohol aus der Mischung der Platinsalze entfernt werden. Cholinplatinchlorid ist unlöslich in abs. Alkohol. Dass das reguläre Neurinplatinchlorid keine Umwandlung in ein doppelbrechendes Salz erleidet, wurde durch besondere Versuche festgestellt.

Die neue Methode zum Nachweis von Cholin für kleinere Mengen übertrifft an Sicherheit alle anderen bisher empfohlenen Reaktionen, z. B. die von Rosenheim angegebene Methode, Cholin als Perjodid zu identifizieren. Denn „in dunkelbraunen Nadeln“ und „dicken, rechteckigen Prismen“ können manche Substanzen kristallisieren; und Perjodide organischer Basen gibt es unzählige. Dagegen ist die genannte Dimorphie des Platinchloriddoppelsalzes eine Besonderheit des Cholins, welche meines Wissens bei keinem anderen bisher bekannten Platinsalze vorkommt.

4. Anwendung dieser Methode zum Nachweis des Cholins im Ochsengehirn.

Gulewitsch[1]) hat sieben Ochsengehirne in der Weise verarbeitet, dass er die zerquetschte Substanz mit durch Salzsäure schwach angesäuertem Wasser $^1/_4$ Stunde lang auf 70° erhitzte, den Rückstan dnoch zweimal ebenso behandelte,

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 27, 50.

die wässrigen Auszüge bis zur Syrupdicke eindampfte und mit Alkohol mischte. Nach Zusatz von Bleizucker wurde filtriert und das Filtrat zur Ausfällung der Basen mit Sublimatlösung vermischt. Der Autor fand in dem wässrigen Auszug des Gehirns geringe Mengen von Cholin, das er als Goldsalz isolierte. Eine grössere Menge von Cholin konnte er nachweisen, nachdem er den Gehirnbrei mit warmem Alkohol extrahiert und die Auszüge mittels Natriumalkoholatlösung verseift hatte, es war Cholin abgespalten worden. Der Autor lässt die Frage offen, ob das im wässrigen Auszug des Gehirns vorkommende Cholin dort auch ursprünglich vorhanden war, oder ob es als ein Zersetzungsprodukt von einem Teil des Protagons resp. des Lecithins zu betrachten wäre, das bei der Bereitung des wässrigen Extraktes des Gehirns erst entstanden ist. Ausser dem Cholin konnten noch zwei Leukomaine in geringer Menge aus dem wässrigen Extrakt des Gehirns extrahiert werden.

Abweichend von Gulewitsch versuchte ich das Erhitzen des wässrigen Extraktes zu vermeiden, denn es ist nicht ausgeschlossen, dass das leichtzersetzliche Protagon schon bei einer Temperatur von 70° geringe Mengen von Basen abspaltet.

Ich zerrieb zwei Ochsengehirne $2^1/_2$ Stunden nach dem Schlachten der Tiere, die geschächtet worden waren, nach etwas Wasserzusatz mit Seesand, presste die Masse durch ein Koliertuch, setzte zu dem Filtrat 1 Liter abs. Alkohol und liess über Nacht stehen. Am anderen Morgen wurde filtriert und der Rückstand mit absolutem Alkohol bei gewöhnlicher Temperatur extrahiert.

1. Das wässrige Extrakt, das eine neutrale Reaktion zeigte, wurde nochmals filtriert, eine Probe bildete mit Platinchlorid eine leichte Trübung, es waren keine deutlichen Kristalle. Nach Versetzen mit Goldchlorid trat keine Trübung auf. Die Flüssigkeit wurde mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft, dann zweimal mit Alkohol extrahiert und filtriert. Eine

Probe versetzte ich mit Goldchlorid, es fiel eine amorphe Masse. Ein Teil derselben wurde in Wasser gelöst, beim Abkühlen erschien eine mikrokristallinische Ausscheidung, beim Eindampfen ergaben sich reguläre Oktaeder. Mit Platinchlorid entstand eine amorphe Fällung, die sich in der Hitze löste; nach dem Erkalten waren deutliche Kristalle nicht zu erkennen. Der Rest des wässrigen Auszuges wurde mit gleichen Mengen Alkohol versetzt, dann mit Platinchlorid, es entstand eine reichliche Fällung. Die Kristalle waren nicht deutlich zu erkennen. Nun wurde eingedampft, die Kristalle mit einer Lösung von 50 prozentigem Alkohol gekocht und filtriert. Beim Abkühlen der Lösung entstand keine Kristallisation, erst beim vollständigen Eintrocknen der Lösung waren Oktaeder sichtbar. Diese Oktaeder wurden unter dem Mikroskop auf ein Uhrglas isoliert und an der Luft stehen gelassen. Sie verwandelten sich nicht in monokline, doppelbrechende Kristalle, auch nicht auf Zusatz von Wasser, oder beim Abdampfen der wässrigen Lösung. Die eingedampfte Masse wurde mit Natronlauge übergossen und erhitzt, es entstand ein deutlicher basischer Geruch, der aber nach Beobachtungen mehrerer Personen sicher nicht an Trimethylamin erinnerte. Aus allen dem geht hervor, dass das Cholin, wenn es überhaupt in dem wässrigen Gehirnextrakt nachzuweisen ist, doch nur in ganz verschwindend geringen Mengen vorhanden sein kann. Möglich ist, dass mein hierzu angewandtes Verfahren, welches nicht so ausführlich war, wie das von Gulewitsch, der diese Base durch mehrmonatliches Stehen des Quecksilberchloridniederschlages isolierte, nicht genügte, um geringe Mengen von Cholin aus dem immer verhältnismässig grossen, wässrigen Extrakt zu isolieren; die andere Möglichkeit besteht aber doch, dass das Erhitzen auf 70°, wie es Gulewitsch vorgenommen, erst zu einer Zersetzung der vielleicht unbeständigen Basen des Gehirns (Protagon u. s. w.) geführt hat.

2. Der alkoholische Auszug wurde ebenso behandelt, mit negativem Erfolg.

C. Versuche zur Darstellung charakteristischer Derivate des Cholins.

1. Salze mit organischen Säuren.

Es wurde versucht, Verbindungen des Cholins aufzufinden, die seine Trennung von dem Trimethylamin ermöglichen, was indessen nicht gelang. Die einzige schon längst bekannte Methode, das Cholin einigermassen von anderen Verbindungen zu trennen durch Darstellung des in kaltem Wasser schwer löslichen Goldsalzes, ist hier nicht anwendbar, da das Trimethylaminchlorhydrat selbst ein schwer lösliches Goldchloriddoppelsalz gibt.

Mit Säuren wie: Perchlorsäure, Pikrinsäure, Naphthionsäure, Fumarsäure, p-Phenylzimmtsäure, Mesaconsäure, wurden keine geeigneten Salze des Cholins erhalten.

2. Darstellung von Benzoylcholinchlorid.

Mit den Äthern des Cholins hat sich E. Schmidt[1]) besonders beschäftigt: Er hat den Methyläther dargestellt aus Äthylenjodmethylin- und den Äthyläther aus Äthylenbromäthylin mit alkalischer Trimethylaminlösung. Nothnagel[2]) hat Cholin mit Benzoylchlorid im Rohr auf 100° erhitzt. Beim Versetzen des Reaktionsgemisches mit $PtCl_4$ erhielt er ein gelbes Platinsalz, das in Wasser fast unlöslich ist. S. P. 206°.

Ich erhitzte Cholinchlorid mit Benzoylchlorid im Wasserbad einige Stunden und erhielt aus der wässrigen Auflösung des Reaktionsproduktes ein gelbes Platinsalz, das in heissem Wasser schwer löslich war, unlöslich in heissem Alkohol. Es hatte den von Nothnagel angegebenen S. P. von 206°, und kristallisierte in doppelbrechenden Pyramiden. Beim Erhitzen einer Probe mit Alkohol und Schwefelsäure trat deutlich der Geruch nach Benzoesäureäthylester auf.

---

1) Liebigs Ann. 267 S. 249.
2) Privatmitteilung B. I S. 1176.

Bei einem weiteren Versuche wurde eine wässrige Cholinchloridlösung mit Benzoylchlorid unter Zusatz von Natronlauge geschüttelt. Nach Entfernung des Benzoylchlorids durch Äther versetzte ich das Produkt mit Platinchlorid; es fiel nichts aus. Also entsteht die Benzoyl-Cholinverbindung nicht in der Kälte. Ebensowenig Erfolg hatte ich mit demselben Verfahren beim Versuch mit Benzolsulfochlorid und freiem Trimethylamin.

3 Einwirkung von Benzolsulfochlorid auf Cholin und Trimethylamin.

Trockenes Cholinchlorid versetzte ich mit einem Überschuss von Benzolsulfochlorid und erhitzte 8 Stunden lang im kochenden Salzbad. Beim Erkalten kristallisierten wasserhelle Blättchen aus der syrupartigen Flüssigkeit aus. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gelöst, mit Äther wiederholt ausgeschüttelt und dann mit Platinchlorid versetzt. Es entstand ein dicker, gelblicher Niederschlag von mikroskopisch kleinsten regulären Kristallen, S. P. 251°. Dieses Salz wurde mit Wasser, Äther und Alkohol gewaschen und im Exsiccator getrocknet.

1. 0,3360 g gaben 0,2127 g CO_2 und 0,1212 g H_2O
2. 0,4180 „ „ 14,3 ccm N bei 20° und 761 mm Druck
3. 0,7729 „ „ 0,2315 g Pt
4. 0,2596 „ „ 0,0769 „ „
5. 0,7175 „ „ 0,2131 „ „

Gefunden:

	1	2	3	4	5
C	17,26	—	—	—	—
H	4,01	—	—	—	—
N	—	3,92	—		
Pt		—	29,95	29,62	29,71

Vergebens und mit allen erdenklichen Mitteln wurde das Platinsalz auf einen Gehalt an Schwefel geprüft. Der Rest der Benzolsulfosäure ist nicht in die Verbindung getreten.

Bei der Wiederholung des Versuches erhielt ich ebenfalls ein schwefelfreies Platinsalz, dessen Analysen allerdings von denen des oben erwähnten abwichen:

1. 0,3273 g gaben 0,1721 CO_2 und 0,1065 H_2O
2. 0,1607 „ „ 6,8 ccm N bei 15,2° und 757 mm Druck
3. 0,5000 „ „ 20,4 „ N „ 16,0° „ „ „ „
4. 0,4117 „ „ 0,1193 g Pt
5. 0,3438 „ „ 0,09929 g Pt

Gefunden:

	1	2	3	4	5
C	19,27	—	—	—	—
H	4,85	—	—	—	—
N	—	4,93	4,74	—	—
Pt	—	—	—	28,98	28,88

Da das zum zweiten Male hergestellte Salz etwas anders zusammengesetzt erschien als das erste, zersetzte ich das letztere mit Schwefelwasserstoffwasser, engte das Filtrat auf dem Wasserbad ein und verwandte die klare Lösung zu folgenden Versuchen:

Kochen mit Kalilauge ergab deutlichen Trimethylamingeruch.

Das Platinsalz war schwer löslich in heissem Wasser, auch auf Zusatz von grösseren Mengen von Alkohol fiel das Platinsalz in der Hitze nicht aus. In abs. Alkohol war das Platinsalz unlöslich.

Die Kristallform repräsentierte immer reguläre Oktaeder.

Mit Perchlorsäure, Pikrinsäure erfolgte keine Fällung, mit Jodwasserstoffsäure deutlicher Niederschlag. Goldchlorid fällte einen in Wasser schwer löslichen Niederschlag, der amorph flockig war und aus heissem Wasser in nicht ganz deutlichen Kristallen ausfiel.

Ich versuchte nun weiterhin, die Giftwirkung des Salzes festzustellen. Zu diesem Zwecke wurden 7 mg Salz einer Maus unter die Haut gespritzt, nach 3 Minuten traten leichte

Krämpfe ein, die Atmung war beschleunigt, bald trat starkes Speicheln auf; das Tier schien etwas benommen zu sein. Nach $^1/_4$ Stunde trat aber wieder Erholung ein. Späterhin wurde die Atmung sehr viel langsamer, nach 36 Minuten traten starke Streckkrämpfe ein, nach 37 Minuten der Tod.

Da nach Krüger und Bergell weniger als 1 mg Neurinchlorhydrat eine Maus unter Krämpfen in 1—2 Minuten töten, Cholinchlorhydrat aber erst in grösseren Portionen giftig wirkt, — 20 mg subcutan keine Vergiftungserscheinungen hervorrufen, 40 mg das Tier nach 5 Minuten töten, — so steht die erwähnte Substanz inbezug auf ihre Giftigkeit in der Mitte zwischen Neurin und Cholin.

Aus der durch Schwefelwasserstoff zerlegten Salzlösung wurde ein Platinsalz hergestellt, welches in schönen regulären Oktaedern kristallisiert.

0,3106 g gaben 0,0925 g Pt Gefunden: 29,78% Pt.

Wie man sieht, stimmt diese Zahl wiederum mit dem Platingehalt des ersten Salzes überein.

Einen Teil der wässrigen Lösung des obigen mit Schwefelwasserstoff zerlegten Salzes versetzte ich mit Goldchlorid. Es fiel ein reichlicher, hellgelber Niederschlag aus, der in heissem Wasser löslich war und beim Erkalten daraus in feinen Nädelchen auskristallisierte.

1. 0,3026 g gaben 0,1278 Au
2. 0,3860 „ „ 0,1645 „

Gefunden: 1. 42,23% Au, 2. 42,62% Au.

Der Rest des noch ursprünglich vorhandenen Platindoppelsalzes wurde aus heissem Wasser umkristallisiert:

1. 0,3273 g gaben 0,2339 g CO_2 nnd 0,1224 g H_2O
2. 0,2116 „ „ 11,6 ccm N bei 12,9° und 768 mm Druck
3. 0,4266 „ „ 0,7161 g AgCl
4. 0,2196 „ „ 0,3774 „ „
5. 0,2818 „ „ durch Titration mit Ammoniumrhodanid 43,43% Cl.

Gefunden:

	1	2	3	4	5
C	19,48	—	—	—	—
H	4,15	—	—	—	—
N	—	6,55	—	—	—
Cl	—	—	41,52	42,51	43,43

Zusammenfassung der Analysenergebnisse:

a) Platinsalz (1. Versuch: Rohprodukt).

C = 17,26 H = 4,01 N = 3,97 Cl = ? Pt = 29,95
3,92 29,62
29,71

b) Platinsalz (2. Versuch: Rohprodukt).

C = 19,27 H = 4,85 N = 4,93 Cl = ? Pt = 28,98
4,74 28,88

c) Platinsalz (2. Versuch: Rohprodukt aus heissem Wasser einmal umkristallisiert).

C = 19,48 H = 4,15 N = 6,55 Cl = 41,52 Pt = ?
42,51

d) Platinsalz (2. Versuch: Rohprodukt mit H_2S zerlegt und aus dem Filtrate neuerdings mit $PtCl_4$ ausgefällt und aus heissem Wasser umkristallisiert.

Pt = 29,78

Mittelwerte:

C = 18,67 : 12	= 1,556	10,3	C_{10}
H = 4,34 : 1	= 4,240	28,7	H_{28}
N = 4,79 : 14	= 0,342	2,265	N_2
Cl = 42,02 : 35,5	= 1,184	7,84	Cl_8
Pt = 29,49 : 195	= 0,151	1	Pt_1

e) Goldsalz (aus vorerwähntem Filtrat mit $AuCl_3$ ausgefällt und aus heissem Wasser umkristallisiert.

Au = 42,23
42,62

Die aus den Mittelwerten ausgerechnete Summenformel stimmt annähernd mit der Formel überein: $C_{10}H_{26}N_2Cl_8Pt$, welch letztere für ein Trimethylchloräthylammonium-chlorid-Platinchlorid

$$PtCl_4\left(\begin{matrix}CH_2-Cl\\ |\\ CH_2-N(CH_3)_3Cl\end{matrix}\right)_2$$ spricht.

Berechnet für $C_{10}H_{26}N_2Cl_8Pt$:

C = 18,36
H = 3,98
N = 4,29
Cl = 43,49
Pt = 29,86

Für das Goldsalz: $C_5H_{13}NCl_5Au$:

Au = 42,69

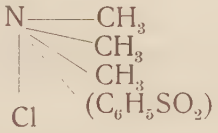
Diese Verbindung wurde bereits von H. Bode und E. Schmidt[1]) dargestellt. Das von mir gefundene Produkt scheint mit jenem identisch zu sein und zwar zeigt sich dieses in der prozentualen Zusammensetzung, seinem ähnlichen Schmelzpunkt, sowie auch in seiner Kristallform und in seinen Löslichkeitsverhältnissen. Ausserdem stimmen die Analysen des von mir dargestellten Goldsalzes sehr gut mit den theoretischen Werten des entprechenden Goldsalzes überein. Versuche, das einfache Chlorid oder die freie Base darzustellen, verliefen vorläufig resultatlos. Die Entstehungsweise dieses Körpers lässt sich in verschiedener Weise erklären; z. B.:

Das Benzolsulfochlorid bewirkt Abspaltung von Wasser aus dem salzsauren Cholin unter Bildung des Cholinderivates, des Neurins. An dieses lagert sich nun der primär frei gewordene Chlorwasserstoff an unter Bildung des Chloräthyl-Trimethylammoniumchlorids. Oder der stets vorhandene Chlorwasserstoff reagiert direkt mit dem Cholin.

Zum Vergleich habe ich Trimethylamin in wässriger Lösung mit Benzolsulfochlorid geschüttelt. Nach Ent-

1) Ann. 267 S. 289.

fernung des Benzolsulfochlorids durch Äther und Ansäuern mit Salzsäure wurde Platinchlorid zugesetzt; es fiel allmählich ein spärlicher Niederschlag aus, der sogar in heissem Wasser sich ziemlich schwer löste. Mikroskopisch zeigten sich nicht oktaedrische Kristalle, sondern anisotrope (rhombische?) Formen. Infolge von geringer Ausbeute konnten vorläufig nur wenige Analysen des Salzes gemacht werden; das Platinsalz ist schwefelhaltig; beim Übergiessen mit Kalilauge entsteht ein deutlicher Trimethylamingeruch, vielleicht handelt es sich um ein Additionsprodukt aus Trimethylamin und Benzolsulfochlorid.



Die Untersuchungen über das Salz werden noch fortgesetzt.

4. Einwirkung von Phenylisocyanat auf Cholin.

2 g Cholinchlorid und 2 g Phenylcyanat wurden erst auf dem Wasserbad erwärmt, und als die Masse noch fest blieb, im Ölbad einige Stunden auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt löste sich wenig in Wasser, deshalb wurde es aus heissem Alkohol umkristallisiert. Beim Erkalten fiel eine reichliche Menge von weissen Kristallen, rhombischen Prismen aus; ein Teil derselben mit Natronlauge destilliert gab deutlichen Trimethylamingeruch; ausserdem konnte im Destillate durch die Chlorkalkreaktion Anilin nachgewiesen werden. Das Salz schmolz bei 220—223° unter Gasentwicklung und Bräunung und gab Chlorreaktion. Die Ausbeute betrug 2,7 g.

1. 0,1702 g gaben 0,3994 CO_2 und 0,1002 H_2O
2. 0,2287 „ „ 0,5378 „ „ 0,1263 „
3. 0,2434 „ „ 0,5713 „ „ 0,1355 „
4. 0,1616 „ „ 18,0 ccm N bei 20,2° und 752 mm Druck

5. 0,1914 g gaben 20,3 ccm N bei 20,2° und 753 mm Druck
6. 0,1759 „ „ 19,1 „ „ „ 18,6° „ 754 „ „
7. 0,1565 „ „ 0,0488 g AgCl
8. 0,1793 „ „ 0,0547 „ „

Gefunden:

	1	2	3	4	5	6	7	8
C	63,98	64,15	64,01	—	—	—	—	—
H	6,54	6,13	6,19	—	—	—	—	—
N	—	—	--	12,53	12,01	12,40	—	—
Cl	—	—	—	—	—	—	7,71	7,54

Als Mittelwerte ergeben sich folgende Zahlen:

C = 64,10
H = 6,19
N = 12,40
Cl = 7,71
O = 9,60

Summa = 100,00

Für den analysierten Körper kämen folgende Formeln in Betracht:

1. $C_6H_5NH\,COO\,C_2H_4\,N(CH_3)_3\,Cl$: Cholinphenylurethanchlorid.

Berechnet für $C_{12}H_{19}O_2N_2Cl$:

C = 55,71 %
H = 7,35 %
N = 10,83 %
Cl = 13,73 %

2. $C_6H_5NH-CO-CH=CH-N(CH_3)_3\,Cl$: Neurinphenylharnstoffchlorid.

Berechnet für $C_{12}H_{17}ON_2Cl$:

C = 59,88 %
H = 7,07 %
N = 11,64 %
Cl = 14,76 %

3. C_6H_5 NH CO N $(CH_3)_3$ Cl: Trimethylaminphenylharnstoffchlorid.

Berechnet für $C_{10}H_{15}ON_2Cl$:

C = 55,94%
H = 6,99%
N = 13,05%
Cl = 16,55%

Wie man sieht, stimmen im Allgemeinen die Analysen mit keinem der vorerwähnten Körper überein, nur die Stickstoffzahlen geben annähernd Werte, welche auf ein Trimethylamin-Phenyl-Harnstoffchlorid hindeuten.

Der Versuch wurde mit einer grösseren Menge unternommen: 3 g Cholinchlorid und 5 g Phenylcyanat wurden 6 Stunden lang im Salzbade erhitzt. Dann wurde die Masse mit Äther ausgekocht. Die ungelöst bleibende Hauptmenge löste sich wieder leicht in heissem Alkohol.

Auf Zusatz von alkoholischem Platinchlorid fiel ein reichlicher, gelber Niederschlag, der abgesaugt und mit Alkohol wiederholt ausgewaschen wurde.

1. 0,2899 g gaben 0,0693 g Pt
2. 0,4047 „ „ 0,0961 „ „

Gefunden:

1. 23,90% Pt, 2. 23,74% Pt.

Betrachten wir die in Frage kommenden Platinsalze, so kämen folgende in Betracht:

1. Das Platindoppelsalz des Cholinurethanchlorids:
$(C_{12}H_{19}O_2N_2Cl)_2 \cdot PtCl_4$
Pt = 21,43%
2. Das Platindoppelsalz des Trimethylaminphenylharnstoffchlorids:
$C_{20}H_{30}O_2N_4Cl_2 \cdot PtCl_4$
Pt = 23,73%
3. Das Platindoppelsalz des Neurinharnstoffchlorids:
$C_{24}H_{34}O_2N_4Cl_2 \cdot PtCl_4$
Pt = 22,31%

Wie man sieht, stimmen die Platinbestimmungen ziemlich genau für das Platinsalz des Trimethylaminphenylharnstoff-

chlorids. Nunmehr wurde aus der Hauptmenge des Platinsalzes das Platin durch Schwefelwasserstoff entfernt. Zu diesem Zweck wurde das Salz mit frisch bereitetem Schwefelwasserstoffwasser innig verrieben. Allmählich trat Braunfärbung ein. Nun filtrierte ich und kochte den Rückstand, der die in Wasser schwer lösliche ursprüngliche Verbindung enthalten musste, mit heissem Alkohol aus.

Beim Verdunsten desselben blieb nur eine schmierige Masse zurück, ein kristallinischer Körper konnte nicht erhalten werden.

5. Einwirkung von Phenylisocyanat auf Amine.

a) Trimethylamin.

Wässriges Trimethylamin wurde mit einem Überschuss von Phenylisocyanat nach Zusatz von Natronlauge geschüttelt. Es bildete sich rasch ein weisslicher, krümlicher Niederschlag. Diesen wusch ich erst mit Wasser und dann mit Alkohol, wobei ein Teil des in den Klumpen eingeschlossenen Phenylisocyanats in Reaktion trat, wahrscheinlich unter Bildung von Phenylurethan. Man konnte wieder deutliche Prismen erkennen. Der S. P. lag bei 118—120°. Das Salz war frei von Chlor. Beim Erhitzen mit Natronlauge entwickelte es keinen Trimethylamingeruch; ein Platinsalz war nicht zu erhalten. Die ganze Masse wurde nun mit Äther im Rückflusskühler ausgekocht; es löste sich alles, beim Erkalten und Abdunsten des Äthers blieben schöne weisse Prismen zurück vom S. P. 118—120°.

1. 0,3401 g gaben 0,8216 g CO_2 und 0,2239 H_2O
2. 0,1642 „ „ 24,3 ccm N bei 20° und 760 mm Druck
3. 0,1468 „ „ 21,8 „ „ „ 20,2° „ 754 „ „

Gefunden:

	1	2	3
C	65,89	—	—
H	7,32	—	—
N	—	16,93	16,84

Diese Zahlen stimmen annähernd für Dimethylphenylharnstoff.

Berechnet für $C_9H_{12}ON_2$:

C = 65,85
H = 7,32
N = 17,07

Eigentümlich dabei ist, dass der Zusatz von Natronlauge anscheinend ein Methyl abspaltet, denn Trimethylamin ohne Natronlauge mit Phenylcyanat geschüttelt, giebt im wesentlichen Diphenylharnstoff.

Es wurde ferner Trimethylaminhydrochlorid mit Phenylisocyanat und Natronlauge geschüttelt. Dabei entstand ein reichlicher, weisser Niederschlag, der aus heissem Alkohol umkristallisiert wurde. Die Substanz bestand aus Prismen, war frei von Chlor und Trimethylamin. Ein Platinsalz wurde nicht erhalten. Sie wurde aus heissem Äther umkristallisiert, S. P. 222—226°. Der S. P. kommt also dem des Diphenylharnstoffes (234°) ziemlich nahe.

Ich versuchte weiterhin, Trimethylaminhydrochlorid und Phenylisocyanat in der Hitze zu vereinigen. Nach 6 Stunden war das Phenylcyanat noch flüssig und anscheinend nicht in Reaktion getreten. Es wurde nun das Phenylcyanat mit Äther entfernt und es blieb unverändertes Trimethylaminhydrochlorid zurück.

Fernerhin schüttelte ich wässriges Trimethylamin mit Phenylcyanat in einzelnen Portionen und zwar immer unter anfänglicher Kühlung, damit die Reaktion nicht zu rasch verlief. Der ausgefallene Niederschlag wurde mit Äther wiederholt ausgekocht, um das Phenylcyanat zu entfernen. Es löste sich nur wenig Substanz. Der Rückstand wurde mit Alkohol ausgekocht und löste sich leicht. Beim Erkalten bildeten sich prächtige, stark lichtbrechende Prismen. Das aus Alkohol umkristallisierte Produkt bestand aus prächtigen geraden, doppelbrechenden Prismen vom S. P. 234,5—236°. Sie waren auch leicht in Benzol löslich. Jedenfalls handelte es sich um Diphenylharnstoff.

b) Dimethylamin:

Um zu untersuchen, ob der Dimethylphenylharnstoff, den ich, wie oben erwähnt, als Nebenprodukt durch Versetzen von alkalischer Trimethylaminlösung mit Phenylcyanat bekommen hatte, auch direkt durch Zusammenbringen von Dimethylamin mit Phenylcyanat entstehe, wurde das Amin in wässriger Lösung mit Phenylcyanat geschüttelt. Es bildete sich eine krümliche Masse. Die ganze Ausbeute betrug 6,5 g aus 30 g 33 prozentigem Dimethylamin und 12 g Phenylcyanat. Die Masse kochte ich mit $1\,^1/_2$ Liter Äther aus, wobei sich sich fast alles löste. Die ätherische Lösung eingeengt schied kleine doppelbrechende Prismen und prismatische Tafeln aus vom S. P. 126—129°. Die Substanz war sehr hitzebeständig; denn bei 205° erfolgte noch keine Zersetzung. Wegen des unscharfen Schmelzpunktes wurde sie noch einmal mit $^1/_2$ Liter Äther $^1/_4$ Stunde lang gekocht. Es löste sich nur ein Teil. Aus dieser Lösung kristallisierten zuerst doppelbrechende Prismen aus vom S. P. 130—132°, die sich bei 200° noch nicht zersetzten. Aus der Mutterlauge kristallisierten gerade Prismen, die leicht an der Luft gelb wurden, vom Siedepunkt 127 –131°. Der Rest der Mutterlauge, der das am leichtesten in Äther lösliche Produkt enthielt, wurde durch vollständiges Verdunsten des Äthers zur Kristallisation gebracht. Diese Substanz zeigte S. P. von 120—123°, glich sowohl in diesem als auch in ihren anderen Eigenschaften dem früher gefundenen Dimethylphenylharnstoff und stimmte auch in der Zusammensetzung mit diesem überein.

1. 0,2003 g gaben 0,4779 CO_2 und 0,1370 H_2O
2. 0,1744 „ „ 24,95 ccm N bei 10,8° und 762 mm Druck

Gefunden:

	1	2
C	65,07	—
H	7,59	—
N	—	16,81

Berechnet für $C_9H_{12}ON_2$:

C = 65,85
H = 7,32
N = 17,07

c) Monomethylamin.

Es wurde ausserdem Monomethylamin in wässriger Lösung mit Phenylcyanat geschüttelt und zwar in einzelnen Portionen. Dabei bildete sich ein weisser, krümlicher Niederschlag. Die ganze Masse kochte ich mit 1 Liter Äther zweimal aus, wobei ein beträchtlicher Rückstand blieb. Die erste Kristallisation des Ätherextraktes zeigte den S. P. 132 –135°. Das aus der Mutterlauge kristallisierende Produkt schmolz bei 145—146°. Die Hauptmenge des Produktes wurde in heissem Alkohol gelöst. Aus dieser Lösung fielen weisse, glänzende Blättchen aus vom S. P. 148—150°. Eine Probe derselben in konzentrierter Schwefelsäure aufgelöst gab auf Zusatz von gepulvertem $Cr_2O_7K_2$ prachtvolle violette Rotfärbung. Nach Degener und Pechmann[1]) zeigen die glänzenden Blättchen des Monomethylphenylharnstoffes einen S. P. von 149—150°. Die Autoren haben das Produkt erhalten durch Fällen der mit Anilin versetzten ätherischen Lösung von Dimethylcarbonimid mit Ligroin.

Da der Schmelzpunkt und die Kristallform, ferner die Reaktion mit Bichromat und Schwefelsäure mit den Angaben der Literatur übereinstimmen, so wurde das Produkt, das unzweifelhaft Monomethylphenylharnstoff war, nicht weiter analysiert.

1) Berichte 30 S. 650.

D. Zersetzung des Cholins und Nachweis von Trimethylamin durch den Geruch.

1. Anwendung der Methode zur Untersuchung der Lumbalflüssigkeit auf Cholin.

In der Lumbalflüssigkeit von Geisteskranken, besonders bei progressiver Paralyse und Epilepsie, soll nach Mott und Halliburton[1]) und Donath[2]) Cholin vorhanden sein. Der letztere Autor glaubte sogar in dem Cholin die Ursache der Krämpfe gefunden zu haben.

Wenn Cholin in einer Flüssigkeit vorhanden ist, muss sich dasselbe durch die Geruchsprüfung, den Nachweis des Trimethylamins, also Erhitzen mit fixem Alkali, nachweisen lassen.

Ich habe nun etwa 12 Lumbalflüssigkeiten von Paralytikern und Epileptikern, meist akuten Fällen, in der Weise behandelt, dass ich die Flüssigkeiten teils bei Zimmertemperatur im Vakuum eindampfte, teils am Rückflusskühler mit verdünnter Salzsäure oder Kalilauge kochte. Durch letztere Operation musste sogar Lecithin, also glycerinphosphorsaures Cholin, gespalten werden. Erhitzte ich die eingedampften Rückstände oder die Endprodukte der Verseifung mit festem Ätznatron, so erhielt ich niemals einen Trimethylamingeruch, sondern den eigentümlichen Geruch eines Amins, welches keinesfalls Trimethylamin ist. Das Vorhandensein von Cholin und Lecithin in der Lumbalflüssigkeit ist demnach sehr unwahrscheinlich.

Es handelt sich in der Lumbalflüssigkeit allerdings um eine Base; dies ergibt sich aus der Reaktion mit diesbezüglichen Reagentien, z. B. mit Pikrinsäure, mit Perchlorsäure, mit Quecksilberchlorid. Aber die unbekannte Base scheint in solch geringen Mengen vorhanden zu sein, dass nur die Trimethylaminprobe praktisch verwertbar war. Denn häufig erhielt ich auch aus grösseren Mengen von Flüssigkeit

1) The Chemistry of Nerve-Degeneration. The Lancet 1901, April 13.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 39 S. 526.

nur Spuren von Kristallen; diese erst umzukristallisieren und weiter zu untersuchen, wäre ein nutzloses Unternehmen gewesen.

Ich habe nun ein ganzes Liter Lumbalflüssigkeit, die, im Laufe der Monate gesammelt, von Paralytikern (meist akuten Fällen) und von einem Epileptiker stammte, mit der gleichen Menge Alkohol versetzt, vom Eiweiss filtriert, dann mit Salzsäure versetzt und im Vacuum anfangs bei 40 50° schliesslich auf dem Wasserbad zum Syrup bis auf 40 ccm eingedampft. Die Flüssigkeit wurde mit Goldchlorid geprüft, es fiel nur Natriumgoldchlorid, dagegen erhielt ich keine doppelbrechenden Kristalle. Bloss bei völligem Austrocknen erschienen neben dem Natriumsalz doppelbrechende Kristallnadeln. Der Syrup wurde mit Alkohol aufgenommen und wieder eingedampft, dieselbe Operation wurde noch einmal wiederholt. So erhielt ich nur Harnstoff, Traubenzucker, geringe Mengen von Alkalien und die fragliche Base. Der Rückstand wurde nun mit Wasser aufgenommen, und bis auf etwa 40 ccm wieder eingedampft. Die abgekühlte Lösung versetzte ich mit Goldchlorid; es fiel jedoch kein Salz aus. Da nun das Cholingoldchlorid sehr schwer löslich ist, so können nennenswerte (und klinisch bedeutsame) Mengen von Cholin in der Lumbalflüssigkeit nicht enthalten sein. Nach 3 Tagen waren nur einige Kristallflocken sichtbar. Als die Lösung samt den Kristallen mit Natronlauge versetzt wurde, entstand ein eigentümlicher Amingeruch, etwa nach Pyridin. Ich destillierte mit Natronlauge unter Kühlung, erhitzte schliesslich bis zu 200° und dabei wurde das Goldsalz reduziert. Das Destillat hatte wieder diesen eigentümlichen Pyridingeruch. Trimethylamin war durch wiederholte Geruchsproben auszuschliessen. Ebensowenig gelang es mir so, im Blut von mehreren Epileptikern und Paralytikern Cholin nachzuweisen.

Ich komme somit zu dem Schluss, dass das Cholin sich in der Lumbalflüssigkeit nicht nachweisen lässt, und dass also alle Schlüsse, welche an dessen angebliches Vorkommen in derselben geknüpft wurden, hinfällig sind.

2. Über Geruchstäuschung bei Nachweis des Trimethylamins.

Wenn man an einer konzentrierten Lösung von Trimethylamin energisch riecht, so nimmt man eigentümlicherweise nicht den charakteristischen fischähnlichen Geruch, sondern Ammoniak wahr. Als Prof. Vorländer und ich ein mit Lecithin und festem Kaliumhydroxyd beschicktes Reagenzglas erhitzten und zeitweise daran rochen, bemerkten wir beide nur einen Ammoniakgeruch und schlossen im ersten Moment, dass die betreffende Substanz überhaupt kein Lecithin sei; denn dieses muss, da es glycerinphosphorsaures Cholin ist, durch Spaltung mit Alkali Trimethylamin geben. Als ich dann nach einiger Zeit an dem Reagenzglas roch, nahm ich deutlichen Trimethylamingeruch wahr, während Prof. Vorländer bloss Ammoniak riechen konnte. Andere Chemiker rochen indessen Trimethylamin deutlich, und wir mussten also annehmen, dass das Geruchsvermögen für Trimethylamin aufgehoben wird nach anhaltendem Riechen. Diese Erscheinung konnten wir an mehreren Tagen an uns beiden wahrnehmen; wir machten mit Trimethylamin bei uns selbst und bei anderen Geruchsversuche und fanden, dass Trimethylamin nur bei den ersten Riechproben von der Versuchsperson als solches gerochen wird, nachher erhält man etwa den Eindruck eines Monoalkylamins und schliesslich konstant von Ammoniak. Die Methyle werden scheinbar successive vom Geruchssinn abgespalten. Diese Lähmung oder Ermüdung war bei einzelnen Individuen verschieden. Ja, diese Eigentümlichkeit des Trimethylamins, den typischen Geruch leicht zu verlieren und nachher bloss wie Ammoniak zu riechen, wurde von uns sogar zur Identifizierung desselben verwendet. Handelte es sich nämlich um aminähnliche Körper, so wurde nur dann sicher Trimethylamin angenommen, wenn der charakteristische Geruch nach kurzer Zeit schon verschwand und man nur noch Ammoniak riechen konnte. Dies wurde von vielen Personen übereinstimmend beobachtet.

Das Trimethylamin ist ein substituiertes Ammoniak. Der Geruch des Amins ist so penetrant widerlich, dass man den Stoff leicht dadurch erkennt. Aber dieser charakteristische Geruch wird wieder dadurch illusorisch, dass er, wie schon erwähnt, so rasch verschwindet. Konzentrierte Lösungen von Trimethylamin, die dadurch entstehen, dass man etwa Cholin mit Kalilauge stärker erhitzt, können, wenn man ohne die nötige Vorsicht die Geruchsprobe anstellt, vollkommen ohne den charakteristischen Geruch erscheinen. Die Ursache liegt selbstverständlich nicht in der Lösung, sondern an dem riechenden Subjekt. Man muss nämlich vermeiden, zu intensiv an einer Lösung zu riechen; man soll nur ganz kurz und aus einiger Entfernung an dem Reagenzglas riechen, wobei man immer wieder frische Luft einzieht.

Bei stark verdünnten Lösungen beobachtet man weiter, dass nur im allgemeinen ein intakter Geruchssinn, „frische Nase“ das Trimethylamin deutlich wahrnehmen kann. Ist, wie dies bei dem Chemiker sehr häufig vorkommt, das Geruchsorgan durch andere Gerüche ermüdet bezw. betäubt, so können verdünnte Lösungen des Trimethylamins vollkommen geruchlos erscheinen.

Das Trimethylamin ist ein Stoff, der die Eigentümlichkeit hat, noch in starker Verdünnung gerochen zu werden. So habe ich durch Versuche mit verschiedenen Personen feststellen können, das $^1/_{2000000}$ g noch deutlich wahrgenommen wird. Um die Verdünnbarkeit eines Stoffes zu untersuchen, habe ich die für den Chemiker wichtige Methode angewendet, indem ich nämlich untersuchte, wieweit der Riechstoff mit destilliertem Wasser verdünnt, noch wahrzunehmen ist. Die Verdünnungsversuche, wobei als Lösemittel Luft in Betracht kam, sind zwar physiologisch richtiger; der Chemiker hat aber fast immer mit Lösungen zu tun. Ein sorgfältig gereinigtes Wägegläschen von 2,1 mm innerem Durchmesser wurde mit je 1 g der verdünnten Lösungen beschickt, um für die Riechproben eine Flüssigkeit von bestimmter Oberfläche zu haben. So wurde festgestellt, dass also 1 g destilliertes

Wasser, in dem $^1/_{2000000}$ g Trimethylamin enthalten war, noch deutlich den charakteristischen Geruch darbot. Für mich selbst, der ich an den Verdünnungen arbeitete, war der Geruch des Trimethylamins schon längst vorbei; aber andere Personen, die in einem gut gelüfteten Raum arbeiteten, konnten in der stark verdünnten Lösung noch deutlich Trimethylamin erkennen.

Ein weiteres Beispiel, wie leicht der Trimethylamingeruch verschwindet, ist folgendes: ich machte verschiedene Geruchsproben mit diesem Körper und hatte schon längst die charakteristische Geruchsempfindung verloren; ich blieb in denselben Kleidern, plötzlich nach $3^1/_2$ Stunden fiel mir auf, dass meine Kleidung in widerlicher Weise nach Trimethylamin roch.

Wir haben also erstens eine rasche Ermüdbarkeit oder Betäubung des Geruchssinns für Trimethylamin, und zweitens die eigentümliche Erscheinung, dass, wenn nicht die Lösungen gar zu verdünnt sind, nicht etwa gar kein Geruch wahrzunehmen ist, sondern dass dann der ganze typische Ammoniakgeruch auftritt. Es wurde gerade die letztere Tatsache durch viele blinde Versuche bei verschiedenen Personen erhärtet. Bezüglich des Ammoniaks findet man in den Lehrbüchern angegeben, dass es wahrgenommen wird durch Reizung des Trigeminus. Gewiss könnte man bei ganz konzentrierten Lösungen, wo das Stechende des Ammoniaks besonders auffällig ist, an eine alleinige Reizung des Trigeminus denken. Verdünnt man aber Ammoniak etwa auf 1 : 1000 und riecht dann an der Lösung, so hat man einen typischen basischen Geruch, der absolut nicht reizend wirkt. Es sind also bei dem Riechen von konzentrierten Ammoniak zweierlei Nerven in Tätigkeit, der Geruchsnerv selbst, und der sensible, der Trigeminus. Es ist, wie schon erwähnt, nicht richtig, wenn man behauptet, dass das Ammoniak nicht einen typischen Geruch habe.

Wie soll man sich aber erklären, dass beim Trimethylamin an die Stelle des typischen Geruchs der des Ammoniaks, der Stammsubstanz, tritt?

Gewisse Reizstoffe bewirken eine partielle Ermüdung, wie dies besonders aus den Versuchen von Aronson bekannt ist. Nach dem Riechen von Jodtinktur konnte er Oleum citri, salviae etc. weniger deutlich riechen. Es könnte also sein, dass das Trimethylamin für sich selbst partiell ermüdend wirkt, nur müsste diese Ermüdung eine sehr rasch eintretende sein, denn man kann sich in wenigen Sekunden durch Riechen von konzentrierter Trimethylaminlösung auf längere Zeit für Trimethylamin unempfindlich machen. Gerade konzentrierte Trimethylaminlösungen erzeugen eine leichte Benommenheit und leichte Stirnkopfschmerzen. Es scheint, dass dieser Körper eine äusserst betäubende Wirkung ausübt, und von diesem Gesichtspunkte aus könnte man auch sagen: das Trimethylamin wirkt rasch partiell betäubend. Doch ist zwischen Ermüdung und Betäubung beim Geruchssinn oft schwer ein Unterschied zu machen.

3. Erkennung von Substanzen durch den Geruch.

Es gibt noch andere Substanzen, welche eigentümliche Geruchsverhältnisse zeigen.

Als ich nach den beim Trimethylamin gewonnenen Erfahrungen herzhaft an einer Flasche mit reinem Acrylsäureester roch, bemerkte ich erst den intensiven widerlichen Geruch, dann nach ca. 3 Luftzügen, dass der Geruch ein angenehm ätherischer wurde und auch als solcher sich weiter erhielt. Während die Umgebung, die ganzen Räume, mit dem penetranten Geruch erfüllt waren und von anderen Personen der Ester in dieser starken Verdünnung deutlich wahrgenommen wurde, war mir das Geruchsvermögen dafür vollkommen verloren gegangen. Erst längere Zeit nachher, als ich durch einen Gang ging, durch welchen ich die Flasche mit dem Acrylsäureester getragen hatte, bemerkte ich den charakteristischen, unangenehmen Geruch.

Man hat wiederholt den penetranten Geruch der Stoffe für eine Verunreinigung und den ätherischen für den eigentlichen Geruch der chemisch reinen Verbindung erklärt.

J. Finkh[1]) hat durch Erhitzen von Amyl- und Äthylsulfid mit Kupfer auf 260—300° gefunden, dass der ursprüngliche unangenehme Geruch kaum noch zu erkennen bezw. ätherisch geworden war. Das Amylsulfid riecht nun an und für sich bei längerem Einwirken nicht stark unangenehm; das verschiedentlich mit Kupfer behandelte Präparat zeigte indess immer noch den Geruch des Amylsulfids.

Die Finkh'schen Versuche habe ich nachgeprüft; 52 Einschlussrohre waren dazu erforderlich.

Das Äthylsulfid zeigte nach wiederholten Behandlungsmethoden mit Kupfer widersprechende Resultate: während ich selbst das Endprodukt angenehm riechend fand, konstatierten andere Personen, dass das Präparat noch stank. Während der Versuche war mein Geruchssinn derart unzuverlässig, dass ich nicht entscheiden konnte, ob das Endprodukt tatsächlich etwas angenehmer roch als früher. Als ich nach einigen Wochen das Endprodukt prüfte, fand ich dieses im Vergleich zum ursprünglichen Produkt nicht ganz so unangenehm riechend wie das Ausgangsprodukt. Es ist wohl möglich, dass durch die Behandlung des Präparates nach Finkh der scheussliche Geruch des Äthylsulfids etwas abgeschwächt wird, dagegen möchte ich das „angenehm Ätherische" bestreiten; schon die Bemerkung von Finkh: „dass das Produkt des Äthylsulfids beim ersten Anriechen an den Geruch des ursprünglichen Sulfids erinnere, und gleich darauf demjenigen des Äthers bei ziemlich starker Verdünnung gleicht," deutet darauf hin, dass es sich mit grosser Wahrscheinlichkeit um eine Geruchstäuschung handelt: die frische Nase roch noch das Unangenehme des Produktes, während nach der Geruchsbetäubung der Umschlag in das angenehm Ätherische erfolgte.

Für Phenylisonitril aus Anilin, Chloroform und Kalilauge konnten wir feststellen, dass der widerliche Geruch nach kurzem Riechen verschwindet und in einen ätherischen übergeht, der etwas an Benzaldehyd erinnert. Von

1) Berichte 27 S. 1239.

dem Äthylsulfid habe ich den Grad der Verdünnbarkeit mit Wasser in der Weise bestimmt, dass ich die ersten Verdünnungen mit Alkohol machte, darnach mit Wasser. Übereinstimmend wurde von verschiedenen Versuchspersonen Äthylsulfid in destilliertem Wasser noch in der Verdünnung 1 : 9343500 deutlich wahrgenommen. Eine Versuchsperson roch sogar noch die Verdünnung 1 : 12598400. Wir haben also auch hier, wie beim Acrylsäureester, die Möglichkeit einer starken Verdünnbarkeit bei einem widerlich riechenden Körper.

Ganz ähnliche Verhältnisse zeigt das Mercaptan, von dem bekannt ist, dass es in grossen Verdünnungen noch riechbar ist. Sein unangenehmer Geruch wirkt ekelerregend, leicht zum Brechen reizend. Einen Beweis für die starke Verdünnbarkeit habe ich dadurch erhalten, dass, als ich Mercaptan von einem Gefäss in das andere goss, 50 m weit entfernt auf der anderen Seite des Hauses Personen sagten, es werde wohl Jauche geführt. Dies war aber nicht der Fall, denn der Geruch verschwand bald wieder, nachdem die Mercaptandämpfe sich verflüchtigt hatten. Das Mercaptan zeigt vollkommen dieselben Eigenschaften, und zwar ist dabei hervorzuheben, dass nicht etwa eine Anpassung an den Geruch stattfindet, sondern dass ein herzhaftes starkes Riechen, wenn auch nur auf einige Sekunden, nötig ist, um die Geruchsqualität zu verändern. Als ich nämlich mit dem Mercaptan arbeitete und es umgoss, roch ich dasselbe noch stundenlang an meinen Händen. Anders war es, als ich an einer konzentrierten Lösung 6 Luftzüge hintereinander tat, schon beim 4. roch das Mercaptan angenehm süsslich ätherisch, und ich hatte auch das Geruchsvermögen für Mercaptan auf einige Minuten verloren.

Als ich nach stark unangenehm riechenden und reizenden Stoffen mich umsah, machte ich auch mit Pyridin den Versuch, ob der Körper nicht durch intensives Riechen den „Umschlag“ ins Angenehme zeigt. Man findet, dass nach etwa 6 Atemzügen der charakteristische Pyridingeruch tat-

sächlich nicht mehr so unangenehm ist, aber der auffällige Umschlag in eine direkt angenehme Geruchsempfindung fehlt.

Als Grenze der Verdünnbarkeit konnte ich bei Pyridin nur 1 : 250000 feststellen. Wieweit das Vermögen eines Riechstoffes, in starker Verdünnung noch wahrgenommen zu werden, mit der erwähnten Erscheinung des Umschlags zusammenhängt, soll später noch besprochen werden.

Bezüglich des p-Chlorphenols ist in den Lehrbüchern der Chemie angegeben, dass es äusserst unangenehm riecht. Ich muss konstatieren, dass keine der Versuchspersonen mir den Geruch als widerlich bezeichnet hat; ich selbst kann ihn nicht als unangenehm bezeichnen. Analysiert man die Geruchsempfindung bei demselben, so bemerkt man wenig Reiz, für mich war der Körper absolut reizlos. Obwohl es also, auf die Haut gebracht, stark ätzend wirkt, ist sein Geruch nicht stark reizend. Dieser Körper zeigte keinen Umschlag. Der Geruch blieb sich immer gleich.

Ein anderer höchst unangenehm riechender Körper, das Skatol, zeigt auch keine Übereinstimmung mit den oben erwähnten. Als Verdünnungsgrenze habe ich 1 : 19200000 gefunden. Der Körper ist also stark verdünnbar, aber absolut reizlos. Intensives Riechen an reinem Skatol erzeugt wohl leicht Kopfschmerzen, dagegen fehlt jedes Beissen, Prickeln, Brennen und irgend ein ätherischer Geruch.

Ich fasse also meine Ergebnisse dahin zusammen, dass Mercaptan, Acrylsäurester, Äthylsulfid, Isonitril bei intensivem Riechen einen Umschlag ins Angenehme zeigen; alle vier Körper sind noch in starker Verdünnung riechbar, sie haben ferner sicher nicht nur eine Olfactoriuskomponente, sondern auch eine solche des Trigeminus, worunter Beissen, Brennen, Wärme- oder Kältegefühl etc. zu verstehen ist.

Zusammenfassung.

Bei geringen Mengen von Cholin sind die bisherigen mikrochemischen Reaktionen ein ungenügender Nachweis für diese Substanz gewesen; denn sowohl die Form des Platin-

doppelsalzes als auch des durch Jod-Jodkalium entstandenen Perjodids sind nicht eindeutig.

Das oktaedrische Salz des Cholins kann man immer aus einer ca. 50 prozentigen alkoholischen Lösung von Cholinplatinchlorid erhalten. Es ist wasserfrei. Es gelingt, das oktaedrische Salz in das monokline und dieses in das oktaedrische zurückzuverwandeln.

Dieser Dimorphismus des Platinsalzes lässt sich verwerten für eine neue Methode zum sicheren Nachweis geringer Mengen von Cholin.

Die Zersetzlichkeit des Cholins wird von einzelnen Autoren verschieden angegeben. Jedenfalls gelingt es nicht, das Trimethylamin in der Wärme von dem Cholin zu trennen; dagegen ist es mir geglückt, eine Cholinlösung durch Zusatz von Barytwasser oder Silberoxyd und Durchsaugen von Kohlensäure-freier Luft bei Zimmertemperatur vom Trimethylamin zu befreien.

Aus Benzolsulfochlorid und Cholin entsteht in der Wärme Trimethylchloräthylammoniumchlorid.

Die Abspaltung des Trimethylamins aus Cholin durch Erhitzen mit fixem Alkali wurde benutzt, um das Nichtvorhandensein des Cholins in der Lumbalflüssigkeit zu beweisen, dabei muss man allerdings auf die Geruchstäuschung achten, dass nämlich Trimethylamin leicht auf den Geruchssinn ermüdend oder betäubend wirkt, und dann gar nicht oder nur als Ammoniak wahrgenommen wird.

Auch andere starkriechende Körper wie Acrylsäureester, Mercaptan, Äthylsulfid, Isonitril zeigen in starker Konzentration die eigentümliche Erscheinung eines Geruchsumschlags ins Angenehme, sodass also bei nicht genügender Vorsicht gerade diese stark riechenden Körper leicht der Wahrnehmung entgehen können.

Lebenslauf.

Ich, Max Kaufmann, bin geboren zu Brugg (Schweiz) am 27. August 1871 als Sohn des Tunnelbau-Ingenieurs Kaufmann, ev. Konfession und Württembergischer Staatsangehöriger. Das Maturitätsexamen bestand ich auf dem humanistischen Gymnasium zu Stuttgart Mich. 1891. Ich studierte Medizin auf den Universitäten Göttingen, Halle, Berlin, Strassburg, Heidelberg, bestand das Medizinische Staatsexamen am 26. November 1897, wurde zum Doktor der Medizin am 4. März 1898 promoviert. Dann studierte ich in Berlin Naturwissenschaften, bestand das chemische Verbandsexamen am 8. Juni 1906, Am 12. März 1908 habilitierte ich mich an der hiesigen Universität in Psychiatrie und Neurologie. Seit dem Sommer-Semester 1907 arbeite ich hier im chemischen Institut.

Zu dieser Arbeit wurde ich angeregt durch Herrn Prof. Dr. Vorländer, der auch ihre Ausarbeitung beeinflusst hat.